



Universidad
Zaragoza

TRABAJO FIN DE GRADO

Riesgo de hemorragia digestiva alta y baja asociada al tratamiento con AINEs, antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes orales: Estudio de casos y controles

Risk of upper and lower gastrointestinal bleeding associated with NSAID, antiplatelet and anticoagulant therapy: A case-control study

Autor/es:

Calvo Latorre, Julia

Director/es:

Lanas Arbeloa, Ángel

Grado en Medicina 2011-2017

INDICE

1. Resumen	4
2. Introducción	6
2.1 Estado actual del tema	
2.2 Factores de riesgo de hemorragia digestiva	
3. Hipótesis de trabajo	12
4. Objetivos	13
4.1 Primario	
4.2 Secundarios	
5. Material y métodos	14
5.1 Diseño del estudio	
5.2 Población a estudio	
5.3 Variables a estudio	
5.4 Desarrollo del estudio	
5.5 Consideraciones éticas	
6. Resultados	21
6.1 Datos demográficos y características clínicas	
6.2 Consumo reciente de fármacos	
6.3 Consumo de AINEs OTC	
7. Discusión	30
8. Conclusiones	33
9. Bibliografía	34

1. Resumen

Introducción y objetivos: El tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), ácido acetil salicílico (AAS) y anticoagulantes orales (ACO) se asocia a un aumento del riesgo de hemorragia digestiva, sobre todo a nivel gastrointestinal alto. En los últimos años, los casos de hemorragia digestiva alta (HDA) han disminuido y los de hemorragia digestiva baja (HDB) han aumentado. Nuestro objetivo primario es cuantificar y comparar el riesgo relativo de HDA y HDB ligado a estos fármacos.

Material y métodos: Se trata de un estudio de casos y controles en el que se recogieron datos de pacientes hospitalizados por hemorragia digestiva (n= 532) en 2 hospitales de Zaragoza (España). Los controles se emparejaron por sexo, edad y hospital con los casos. Se consideró el consumo de un fármaco como reciente cuando tuvo lugar en los 7 días previos al ingreso. La asociación de las variables estudiadas se calculó mediante un análisis de regresión logística binaria y la fuerza de asociación se expresó en términos de Odds Ratio (OR).

Resultados: El uso de AINEs, AAS, otros antiagregantes (AP) y ACOs se asoció con un aumento del riesgo de hemorragia digestiva. El riesgo con la toma de ACOs fue 2 veces mayor (OR 4,611; IC 95% 2,621-8,112) que con el AAS (OR 1,550; IC 95% 0,928-2,590) y con AINEs (OR 2,486; IC 95% 1,493-4,141) y superior al presentado con el uso de otros AP (OR 3,576; IC 95% 1,536-8,326). Los AINEs se asociaron a un aumento del riesgo de HDA (OR 3,909; IC 95% 1,748-8,564), mientras que el AAS a dosis bajas (OR 2,043; IC 95% 1,180-3,539), otros AP (OR 3,455; IC 95% 1,342-8,892) y los ACOs (OR 3,458; IC 95% 1,938-6,190) se asociaron a un aumento del riesgo de HDB.

Conclusiones: El número de pacientes hospitalizados por HDB es mayor que por HDA. La toma de ACOs parece ser el factor de riesgo que más se asocia al sangrado. Tanto los ACOs como el AAS y otros AP presentan mayor riesgo de sangrado a nivel gastrointestinal bajo, mientras que los AINEs presentan mayor riesgo de HDA.

Palabras clave: hemorragia digestiva; AINE; anticoagulantes; aspirina; ácido acetil salicílico; antiagregantes; úlcera péptica; complicación; efecto adverso; estómago; intestino.

1. Abstract

Background and aims: Treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID), aspirin (ASA) and oral anticoagulants (OAC) is associated with an increased risk of gastrointestinal bleeding specially in the upper gastrointestinal tract. In recent years, the cases of upper gastrointestinal bleeding (UGIB) have been decreasing and those of lower gastrointestinal bleeding (LGIB) have increased. Our main aim was to quantify and compare the relative risk of UGIB and LGIB linked to these drugs.

Methods: We performed a case-control study in which we collected data from hospitalized patients due to gastrointestinal bleeding (n=532) in two hospitals in Zaragoza (Spain). Controls were matched for sex, age and hospital to cases. Drug use was considered current when taken within the past 7 days before hospital admission. Odd ratios (OR) and 95% confidence intervals were estimated using binary logistic regression analysis.

Results: Use of NSAID, ASA and other antiplatelet agents (APA) and OAC was associated with an increased risk of gastrointestinal bleeding. The risk linked to OAC consumption was 2 times (OR 4.611; CI 95% 2.621-8.112) that of ASA (OR 1.550; CI 95% 0.928-2.590) and NSAID (OR 2.486; CI 95% 1.493-4.141) and higher than that associated to APA (OR 3.576; CI 95% 1.536-8.326). NSAID use presented with a higher risk of UGIB (OR 3.909; CI 95% 1.748-8.564), whereas low dose ASA (OR 2.043; CI 95% 1.180-3.539), APA (OR 3.455; CI 95% 1.342-8.892) and OAC (OR 3.458; CI 95% 1.938-6.190) were associated with a higher risk of LGIB.

Conclusions: The number of hospitalized patients due to LGIB is higher than that due to UGIB. OAC seem to be the strongest risk factor for gastrointestinal bleeding. OAC, APA and ASA present with a higher risk of LGIB, while NSAID present with a higher risk of UGIB.

Key words: gastrointestinal bleeding; NSAID; anticoagulants; aspirin; antiplatelet agents; peptic ulcer; complication; side effect; stomach; intestine.

2. Introducción

2.1. Estado actual del tema

Magnitud del problema

Los AINEs, los ACOs y los AP son fármacos ampliamente utilizados, pero su uso no está exento de riesgos. Su asociación con un aumento del riesgo de HDA ha sido extensamente documentado¹⁻⁸, apareciendo estrategias para prevenirla, como es la prescripción concomitante de un inhibidor de la bomba de protones (IBP) u otro antisecreto. Así, el número de ingresos hospitalarios ligados a la HDA ha disminuido en los últimos años, mientras que los debidos a HDB han experimentado una tendencia al aumento^{4,9}. Los estudios sobre la relación entre distintos fármacos y el sangrado gastrointestinal bajo probado por colonoscopia son escasos y, lo que es más, no existe a día de hoy un tratamiento adecuado para prevenirlo¹⁰.

AINEs y hemorragia digestiva

Los AINEs son uno de los grupos de fármacos más utilizados en el mundo¹¹. Se usan principalmente para el tratamiento del dolor^{7,12}. Sin embargo, es ampliamente conocida la asociación de su uso con un aumento del riesgo de sangrado gastrointestinal^{1,2,6,7,8}, tanto a nivel del tracto gastrointestinal alto como bajo⁹.

Su mecanismo de acción está basado en la inhibición de la acción de dos enzimas, la COX-1 y la COX-2. La inhibición de la primera provoca una disminución de prostaglandinas a nivel de la mucosa gastrointestinal, lo que conduce a una reducción del flujo sanguíneo, de la secreción de moco y bicarbonato, además de inhibir la agregación plaquetaria. Todo ello hace que la mucosa sea más sensible a la acción del ácido clorhídrico, y favorece el sangrado cuando existe una lesión^{8,13}. Es la acción sobre esta enzima, por tanto, la principal responsable de los efectos tóxicos gastrointestinales ligados a estos fármacos. Los efectos antiinflamatorios y analgésicos se atribuyen a la inhibición de la COX-2, lo cual condujo a la aparición de los AINEs selectivos (celecoxib), inhibidores únicamente de esta última¹¹. Aunque los AINEs selectivos se han asociado a una disminución del riesgo de aparición de cualquier lesión gastrointestinal clínicamente significativa a lo largo de todo el tubo digestivo¹⁴, su acción sobre la COX-2 conduce a una inhibición de la angiogénesis, lo cual dificulta la reparación de lesiones en la mucosa^{8,13}.

De esta forma, todos los AINEs aumentan el riesgo de sangrado gastrointestinal a nivel de todo el tubo digestivo, produciendo lesiones que van desde petequias y úlceras hasta la perforación⁹. Este riesgo es significativamente mayor a nivel gastrointestinal alto^{4,9}, pero la asociación de un AINE convencional con un IBP, la utilización de un inhibidor selectivo, o la combinación de estos con un IBP ha demostrado disminuir el riesgo de aparición de lesiones a este nivel⁷. Por el contrario, no existe un tratamiento efectivo para prevenir la incidencia de sangrado diverticular y otros tipos de HDB que se han asociado a este grupo de fármacos^{9,10}.

AAS a dosis bajas y hemorragia digestiva

El AAS es uno de los fármacos más utilizados¹⁵, ya que sigue siendo la base de la terapia antiagregante para el manejo a corto y largo plazo de patología cardiovascular¹⁶.

Su mecanismo de acción, como el de los AINEs convencionales, se basa en la inhibición irreversible de las enzimas COX-1 y COX-2^{13,17}, además de producir un daño directo de la mucosa mediante el atrapamiento de hidrogeniones¹⁸.

Así, la toma de AAS a dosis bajas se ha asociado a un aumento significativo del riesgo de sangrado digestivo, tanto a nivel gastrointestinal alto como bajo, aunque éste es mayor a nivel alto⁵. Su uso es un factor de riesgo para el sangrado diverticular, la causa más frecuente de hemorragia digestiva baja¹⁰, pero la mayoría de las úlceras inducidas por este fármaco aparecen a nivel gástrico y duodenal¹³. Además, el riesgo de aparición de HDA no se ve modificado por la presentación del AAS (uso de preparados de recubrimiento entérico), por la dosis con acción cardioprotectiva (75mg – 300 mg) , ni por el tiempo de utilización del fármaco^{1,5,19}, pero sí aumenta con la edad⁵. Aunque la toma de AAS con un IBP de manera concomitante ha demostrado disminuir el número de úlceras gástricas y aumentar la adherencia al tratamiento, varios estudios han informado de la existencia de una prescripción subóptima de éstos¹⁸.

Cabe destacar que sólo una pequeña proporción de pacientes con lesiones a nivel de la mucosa gastrointestinal presentan síntomas asociados, entre los que destacan la dispepsia, el dolor abdominal, la sensación de acidez, reflujo y de quemazón a nivel epigástrico. Sin embargo, éstos pueden aparecer en presencia o no de lesiones,

también pueden ser responsables de una mala adherencia al tratamiento y provocar un aumento del riesgo cardiovascular¹⁸.

Otros antiagregantes y hemorragia digestiva

Los AP se han convertido en un pilar fundamental del tratamiento agudo y crónico de la cardiopatía isquémica. La combinación de los inhibidores del receptor P2Y₁₂ con AAS se emplea actualmente en el manejo agudo de la enfermedad coronaria y su uso está siendo introducido en el manejo crónico de esta patología.

En un metanálisis de ensayos clínicos randomizados reciente, Shah et al.²⁰ encontraron que el copidogrel disminuye el número de eventos cardiovasculares mayores y recurrencia de infarto agudo de miocardio frente a placebo y, si bien aumenta el riesgo de tener un sangrado mayor, su uso está justificado porque disminuye la mortalidad global. El prasugrel disminuye el riesgo de tener un evento isquémico mayor frente a clopidogrel, sin aumentar el riesgo de mortalidad global. Pese a ello, aumenta el riesgo de tener una hemorragia mayor de forma estadísticamente significativa frente a clopidogrel, y no significativa frente a ticagrelor. El ticagrelor disminuye el número de eventos isquémicos mayores, el riesgo de muerte por un evento cardiovascular y el riesgo de muerte por cualquier causa frente a clopidogrel, sin aumentar de forma significativa el riesgo de tener un sangrado mayor. Así, concluyeron que ticagrelor es el inhibidor del receptor P2Y₁₂ más seguro y eficaz.

El triflusal se ha asociado a una disminución del riesgo de sangrado (hemorragia gastrointestinal y cerebral) frente a AAS en un estudio a largo plazo, sin existir diferencias a nivel de eventos cardiovasculares y de mortalidad global²¹.

Los estudios sobre la relación entre estos AP y el riesgo de HDB son escasos, aunque Nagata et al.¹⁰ concluyeron que el uso de éstos en monoterapia acarrea un riesgo pequeño o incluso nulo de sangrado gastrointestinal bajo mientras que, cuando se combinan con AAS, el riesgo aumenta.

Anticoagulantes orales y hemorragia digestiva

Los ACOs son fármacos que se utilizan frecuentemente para el tratamiento y la prevención de los fenómenos tromboembólicos. Los antagonistas de la vitamina K (acenocumarol, warfarina) fueron los primeros ACOs que se utilizaron en pacientes con fibrilación auricular²². Los nuevos anticoagulantes orales (NACOs) se han venido utilizando con mayor frecuencia desde su aprobación en el año 2010²³ debido a la rapidez en el inicio de su acción, a su menor interacción con otros fármacos y alimentos y a que no precisan una monitorización periódica de su actividad²⁴. Entre los comercializados en España destacan los inhibidores directos de la trombina (dabigatran) y los inhibidores del factor Xa (rivaroxaban, apixaban y edoxaban).

Es bien sabido que entre los efectos adversos de los ACOs el más habitual es el sangrado²⁵ y que éste se produce con mayor frecuencia a nivel gastrointestinal³. Esto se debe a que ante una lesión en la mucosa, su efecto antihemostático favorece la hemorragia. No obstante, se ha postulado que los NACOs podrían inhibir la reparación de la mucosa gastrointestinal y también se cree que el dabigatrán podría ejercer una acción cáustica directa sobre la misma²⁴. El riesgo de hemorragia con los ACOs es mayor que el asociado a AINEs y AAS, tanto para el tracto gastrointestinal alto como para el bajo, si bien varios estudios reportan un predominio de HDA^{4,26}.

Pese a ello, todavía existen controversias sobre qué fármacos ofrecen mayor riesgo de hemorragia digestiva, con estudios que apuntan a un mayor riesgo ligado a los NACOs^{24,27} y otros a los anticoagulantes clásicos^{23,28}.

Consumo de AINEs sin prescripción

El consumo de analgésicos y antiinflamatorios sin prescripción (venta OTC, del inglés over the counter) para el tratamiento de dolencias comunes como cefaleas, dolores musculares y articulares, dismenorrea, fiebre, catarros, etc. ha aumentado en los últimos años²⁹. La seguridad de estos fármacos pasa por el uso adecuado de los mismos, siguiendo las recomendaciones estipuladas. Cuando se hace un correcto uso de ellos, la aparición de efectos adversos graves es muy infrecuente, con una incidencia comparable a placebo²⁹.

Sin embargo, los fármacos OTC muchas veces no son usados siguiendo las guías clínicas, sino a dosis más altas o durante más tiempo del recomendado²⁹. Además, se trata de fármacos seguros para usar sin prescripción siempre que el usuario no presente ningún otro factor de riesgo, como serían la toma concomitante de otros fármacos o la presencia de comorbilidad que pudiera agravarse por la toma del medicamento OTC. En estos casos, el consumo de estos fármacos puede provocar efectos adversos graves o incluso la muerte²⁹.

Actualmente existen pocos estudios en los que se valore el riesgo de hemorragia digestiva asociado al uso de medicamentos OTC y donde se tenga en cuenta la dosis y duración del tratamiento.

2.2 Factores de riesgo de hemorragia digestiva

Los factores de riesgo asociados con la HDA han sido ampliamente estudiados y se han desarrollado estrategias para prevenir su aparición en pacientes con alto riesgo de sangrado, como es la prescripción combinada con un IBP u otros antisecretores y el tratamiento de erradicación de *H. Pylori*⁸. Así, el manejo de los pacientes que toman AINEs, ACOs, AAS o AP pasa, hoy en día, por la evaluación del riesgo individual de sangrado previo a la prescripción terapéutica.

Los fármacos sobre los que más se conoce en este aspecto son los AINEs. Son, por tanto, los factores que aumentan el riesgo de padecer una complicación gastrointestinal en pacientes en tratamiento con AINEs los que se van a desarrollar a continuación⁹:

1. Historia previa de úlcera péptica (complicada o no): es el factor de riesgo más importante.
2. Edad \geq 65 años, aumentando el riesgo todavía más en mayores de 70 años.
3. Uso de 2 o más AINEs al mismo tiempo.
4. Uso concomitante de AP, ACOs, corticoides o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): El mecanismo por el que los corticoides favorecen el sangrado gastrointestinal no está del todo claro, pero parece que podrían retrasar la curación de las lesiones en la mucosa. Además, sus efectos antiinflamatorios y analgésicos podrían favorecer el enmascaramiento de los

síntomas en pacientes con úlcera péptica³⁰. Los ISRS también se han asociado con un aumento del riesgo de HDA. Se ha postulado que la depleción de serotonina en las plaquetas pudiera alterar la respuesta hemostática de éstas a la lesión vascular de la mucosa^{31,32}.

5. Infección por *H. pylori*: representa un factor de riesgo independiente y sinérgico a la toma de AINEs para el desarrollo de úlceras pépticas. Sin embargo, el tratamiento de la colonización por este microorganismo previa a la toma de AINEs como estrategia para reducir la incidencia de estas úlceras ha dado resultados controvertidos^{1,31,33}. Ensayos clínicos randomizados apuntan a que la erradicación es beneficiosa en aquellos pacientes que empiezan a tomar AINEs, pero no en aquellos que ya los toman como tratamiento crónico⁸.
6. Comorbilidad grave, sobre todo de patología cardiovascular³⁴.
7. Duración del tratamiento y dosis: a mayor tiempo de consumo y mayor dosis, mayor riesgo de aparición de sangrado. No obstante, la mayoría de las HDA aparecen en los 3 primeros meses de consumo de AINEs³¹.

En función de estos factores, se establecen 3 categorías de riesgo⁹:

- Bajo riesgo: pertenecen a este grupo aquellos pacientes con ausencia de factores de riesgo y que no toman AAS, con una tasa de <1,5 eventos por cada 100 pacientes-año.
- Riesgo moderado: se trata de pacientes sin antecedentes de úlcera péptica y que no están anticoagulados, pero presentan 1-2 factores de riesgo y una tasa de 1,5-10 eventos por cada 100 pacientes-año.
- Riesgo alto: agrupa a pacientes con antecedentes de úlcera complicada, que están anticoagulados, tienen >2 factores de riesgo y una tasa de >10 eventos por cada 100 pacientes-año.

Así, aquellos pacientes con riesgo gastrointestinal moderado o alto serán los que se beneficien del tratamiento con IBPs⁹.

Con respecto al sangrado gastrointestinal a nivel distal, actualmente no existen muchos estudios que traten sobre los factores de riesgo asociados a la aparición de HDB. La edad avanzada, el tratamiento con AINEs, AAS y ACOs, la hipertensión arterial, la enfermedad arterioesclerótica, una dieta pobre en fibra, el estreñimiento, el sedentarismo, la insuficiencia renal crónica y la obesidad son algunos de los factores que se han relacionado con un aumento del riesgo de sangrado diverticular^{35,36,37}.

3. Hipótesis de trabajo

El tratamiento con AINEs, ACOs, AAS y otros AP se asocia a un aumento del riesgo de HDA no varicosa y de HDB no varicosa, entendida ésta como aquella que tiene su origen por debajo del ángulo de Treitz³⁸. El riesgo es mayor para el sangrado digestivo alto. El uso de IBPs u otros antiseoretos disminuye el riesgo de HDA pero no el de HDB. El riesgo de sangrado aumenta también con la toma de AINEs OTC, a pesar de que las condiciones de venta se realizan a dosis menores y para un menor tiempo de uso que los de prescripción.

4. Objetivos

4.1 Primario

Cuantificar el riesgo relativo de hospitalización por HDA y HDB no varicosas ligado al consumo de AINEs, ACOs, AAS y otros AP.

4.2 Secundarios

1. Comprobar si existen diferencias y cuantificarlas en el riesgo de hospitalización por HDA y por HDB ligada a la toma de AINEs, ACOs, AAS y otros AP.
2. Cuantificar el factor protector de los IBPs y antisecretores sobre el riesgo de HDA y su efecto sobre la HDB.
3. Medir la influencia de otros factores clínicos y farmacológicos sobre el riesgo de HDA y HDB y su posible efecto sinérgico con AINEs, ACOs, AAS y AP.
4. Evaluar el riesgo asociado a la toma de AINEs OTC frente a aquellos tomados por prescripción médica.

5. Material y métodos

5.1. Diseño del estudio

Se diseñó un estudio de casos y controles para responder a los objetivos propuestos. La recogida de información se llevó a cabo de forma prospectiva, durante el periodo de tiempo comprendido entre el 2 de enero de 2014 y el 15 de mayo de 2017. Los datos se recogieron en dos hospitales situados en Zaragoza: el HCU Lozano Blesa y el Hospital Universitario Miguel Servet.

5.2. Población a estudio

Criterios de inclusión

- Casos: pacientes ingresados en cualquiera de los dos hospitales mencionados por hemorragia gastrointestinal, con edades comprendidas entre los 18 y los 90 años.

Se definió como hemorragia digestiva alta, aquella originada en el tracto gastroduodenal, no definida en los criterios de exclusión y que bien se manifestó en forma de hematemesis y/o fue confirmada mediante estudio endoscópico precoz^{2,4}.

Se definió como hemorragia digestiva baja aquella originada en el tracto gastrointestinal por debajo del ángulo de Treitz, no definida en los criterios de exclusión. Dado que su diagnóstico resulta más complicado que el de las del tracto superior, se asumió como origen bajo aquellas manifestadas en forma de rectorragia o melenas con resultado negativo en la endoscopia alta precoz.

- Controles: para cada caso se seleccionó un control al azar de entre sus acompañantes o visitantes del mismo hospital de edad similar (± 5 años), del mismo sexo y cumpliendo los mismos criterios de elegibilidad que el caso.

Criterios de exclusión

1. Hemorragias gastrointestinales de origen varicoso o tumoral
2. Hemorragia recidivante dentro del mismo año

3. Síndrome Mallory-Weiss
4. Coagulopatía no producida por tratamiento farmacológico
5. Esofagitis
6. Hemorragia intrahospitalaria
7. Cáncer diagnosticado en los últimos 2 años y/o con tratamiento activo durante los seis meses previos a la hemorragia
8. Pacientes considerados una fuente de información no fiable
9. Pacientes que se nieguen a participar
10. Pacientes que no den su consentimiento

5.3. Variables a estudio

Variables sociodemográficas

- Sexo: variable cualitativa nominal dicotómica.
- Edad en el momento del ingreso para los casos y en el momento de la entrevista para los controles: variable cuantitativa continua.
- Procedencia del sujeto: variable cualitativa nominal policotómica. Pudiendo tomar los siguientes valores: caso ingresado en el servicio de Digestivo, caso ingresado en el servicio de Cardiología, caso ingresado en el servicio de Medicina Interna, caso ingresado en otros servicios, control ingresado, control no ingresado.

Variables referentes a antecedentes personales previos al ingreso (casos) o previos a la fecha de la entrevista (controles)

- Antecedentes personales de tracto digestivo alto: variable cualitativa nominal dicotómica, pudiendo tomar valores SÍ/NO.
- Antecedentes personales de tracto digestivo bajo: variable cualitativa nominal dicotómica, pudiendo tomar valores SÍ/NO.
- Antecedentes personales cardiovasculares: variable cualitativa nominal dicotómica, pudiendo tomar valores SÍ/NO.
- Antecedentes de patologías reumáticas crónicas: variable cualitativa nominal dicotómica, pudiendo tomar valores SÍ/NO.
- Otros antecedentes médicos y/o quirúrgicos personales a especificar: variable cualitativa nominal dicotómica, pudiendo tomar valores SÍ/NO.

En caso de tomar el valor SÍ alguno de los antecedentes valorados, se recogieron los específicos de cada sujeto y se anotó el tiempo transcurrido desde su diagnóstico en meses.

Hábitos tóxicos

- Consumo de tabaco: variable cualitativa nominal policotómica, pudiendo tomar los siguientes valores:

- Nunca
- Ex – fumador
- Fumador

En el análisis se consideró fumador activo como una variable dicotómica SÍ/NO. En caso de tomar el valor fumador, se recogió el número de cigarrillos fumados al día y los años desde el inicio del hábito tabáquico.

En caso de tomar el valor Ex – fumador, se recogió el tiempo transcurrido desde el cese de la actividad tabáquica en meses o años.

- Consumo de alcohol diario o frecuente: variable cualitativa nominal dicotómica, pudiendo tomar valores SÍ/NO. Se especificó el tipo de bebida alcohólica (vino, cerveza, licor). Se definió como consumo moderado 4 o más vasos al día.

Presencia de comorbilidad

Se valoró mediante el Charlson Comorbidity Index³⁹.

Exposición reciente a fármacos

En el caso de existir exposición a alguno de los siguientes fármacos, se recogieron para cada uno de ellos las siguientes variables:

- Tiempo desde la última dosis: para los casos, se tomó como referencia el tiempo transcurrido hasta el día del ingreso; para los controles, el tiempo transcurrido hasta el día de la entrevista. Se valoró en días, siendo una variable cuantitativa continua. Se consideró que un sujeto había estado recientemente expuesto a un medicamento si éste había sido consumido en los 7 días previos al inicio del episodio de hemorragia digestiva.

- Dosis en la última toma: variable cuantitativa continua. Se valoró en mg consumidos en la última toma.
- Duración del tratamiento: variable cuantitativa continua. Se valoró en días.
- Frecuencia de consumo: variable cualitativa nominal dicotómica, pudiendo tomar los valores Regular/Irregular; definiéndose consumo regular como 5 o más veces por semana.
- Dosis diaria: variable cuantitativa continua. Se valoró en mg consumidos el último día de toma.

Se recogió información sobre la exposición a los siguientes fármacos y grupos farmacológicos:

1. Tratamiento con ACOs: variable cualitativa nominal dicotómica, SÍ/NO. A especificar los fármacos utilizados. En caso de tomar el valor SÍ, se recogió la intensidad del efecto anticoagulante mediante las siguientes variables cuantitativas continuas obtenidas a partir de una prueba de coagulación al ingreso: INR, actividad de protrombina, tiempo de protrombina (segundos), tiempo de tromboplastina parcial activada (segundos) y ratio APTT.
2. Tratamiento con AINEs: variable cualitativa nominal dicotómica, pudiendo tomar valores SÍ/NO. A especificar los fármacos utilizados. Además, se registró si el paciente tomaba el fármaco por autoprescripción (OTC) o bajo prescripción médica (NO OTC).
3. Tratamiento con fármacos analgésicos: variable cualitativa nominal dicotómica, pudiendo tomar valores SÍ/NO. A especificar los fármacos utilizados. Al igual que con los AINEs, se tuvo en cuenta la variable OTC/NO OTC.
4. Tratamiento con AP: variable cualitativa nominal dicotómica, pudiendo tomar los valores SÍ/ NO. A especificar los fármacos utilizados.
5. Tratamiento con fármacos cardiovasculares: variable cualitativa nominal dicotómica, pudiendo tomar los valores SÍ/ NO. A especificar los fármacos utilizados.
6. Tratamiento con fármacos antiulcerosos: variable cualitativa nominal dicotómica, pudiendo tomar los valores SÍ/ NO. A especificar los fármacos utilizados.
7. Tratamiento con fármacos psicotrópicos: variable cualitativa nominal dicotómica, pudiendo tomar los valores SÍ/NO. A especificar los fármacos utilizados.

8. Tratamiento con corticoides orales, a especificar los fármacos utilizados. Cada uno de ellos se recogió como variable cualitativa nominal dicotómica, SÍ/ NO.
9. Tratamiento con fármacos de otro grupo a especificar. Cada uno de ellos se recogió como variable cualitativa nominal dicotómica, SÍ/ NO.

Variables referentes a las características del evento de hemorragia gastrointestinal

Variables recogidas en todos los casos, independientemente de la localización de la hemorragia:

- Presencia de signos y síntomas previos a la hemorragia: variable cualitativa nominal dicotómica, SÍ/ NO. Se anotaron además los días transcurridos desde el inicio del signo o síntoma en cuestión hasta el día del ingreso hospitalario.
- Diagnóstico final: variable cualitativa nominal no dicotómica. Para ella se establecieron 25 valores posibles.

Variables recogidas en caso de hemorragia digestiva alta:

- Etiología del sangrado: variable cualitativa nominal policotómica para la que se establecieron los valores: no presencia de lesiones, úlcera gástrica, úlcera duodenal, úlcera gastroduodenal, lesiones agudas en la mucosa gástrica, lesiones agudas en la mucosa duodenal, lesiones vasculares, otras razones a especificar.
- Estado del sangrado: variable cualitativa nominal policotómica, para la que se establecieron los valores: no signos de sangrado, vaso visible, sangrado activo, coágulo rojo, coágulo negro, fibrina con estigmas de sangrado, fibrina sin estigmas de sangrado, otro estado a especificar.
- Clasificación endoscópica de la úlcera mediante la escala Forrest⁴⁰.

Variables recogidas en caso de hemorragia digestiva baja:

- Diagnóstico: variable cualitativa nominal policotómica, para la que se establecieron los valores: diverticulosis, diverticulitis, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis isquémica, lesiones vasculares, úlcera en intestino delgado, úlcera en intestino grueso, obstrucción de tracto gastrointestinal inferior, perforación de tracto gastrointestinal inferior, sangrado de tracto gastrointestinal inferior (excepto sangrado hemorroidal), ningún diagnóstico claro, otros diagnósticos a especificar.

Variables referentes a la severidad de la hemorragia:

- Cifra de hematocrito más bajo presentado durante el ingreso: variable cuantitativa continua.
- Cifra de hemoglobina más baja durante el ingreso: variable cuantitativa continua.
- Unidades de sangre transfundidas: variable cuantitativa continua.
- Unidades de hierro intravenoso administradas: variable cuantitativa continua.
- Desenlace del evento: variable cualitativa nominal no dicotómica. Se establecieron los siguientes valores posibles: persistencia del sangrado, resangrado, necesidad de cirugía, alta del paciente, muerte del paciente, desenlace desconocido, otros desenlaces a especificar.
- Índice de Rockall⁴¹: sólo recogido en los casos de hemorragia digestiva alta.

5.4. Desarrollo del estudio

Se realizó la recogida de información durante 3 años y cinco meses (enero de 2014 – mayo de 2017) mediante un cuestionario estructurado que incluye las variables previamente mencionadas (*Anexo I*). El cuestionario ya había sido utilizado por el grupo de investigación previamente, dando buenos resultados tanto por extensión como por contenidos.

Tanto casos como controles fueron entrevistados por determinados residentes o estudiantes de medicina del grupo de investigación, siempre los mismos y previamente entrenados. Cualquier comorbilidad fue confirmada o diagnosticada por el personal médico.

Se introdujo la información en una base de datos computerizada realizada mediante el programa informático Microsoft Office Access 2010, llevándose a cabo controles de calidad y la revisión de la información recogida en los cuestionarios.

Análisis estadístico

En primer lugar se realizó un análisis descriptivo de las variables a estudio. Para variables cualitativas se aportan frecuencias relativas y absolutas. Las variables cuantitativas se expresan en media y desviación estándar.

Para analizar la relación entre las variables a estudio se realizó un análisis bivalente. Se aplicó el test de Chi-Cuadrado para mostrar la relación entre variables cualitativas y el test U Mann-Whitney para comparar medias entre grupos independientes. Para analizar la normalidad de las variables se usó el test de Kolmogorov-Smirnov.

También se llevaron a cabo una serie de modelos predictivos basados en análisis de regresión logística binaria para estimar la asociación entre las variables estudiadas. La fuerza de asociación entre las variables independientes y la variable resultado se midió en términos de Odds Ratio (OR).

Se estableció el nivel de significación estadística para un p valor menor a 0.05. Para toda la investigación se utilizó el programa estadístico SPSS v22.0 (licencia Universidad de Zaragoza).

Los datos aquí presentados suponen datos preliminares de un estudio más amplio que requiere mayor tamaño muestral para responder adecuadamente a las preguntas y objetivos planteados.

5.5. Consideraciones éticas

El protocolo del estudio fue revisado y aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica en Aragón (CEICA) (*Anexo II*).

Tanto casos como controles fueron informados sobre las características del estudio. Se diseñaron consentimientos informados para los casos y controles (*Anexo III*). Los consentimientos fueron firmados por los participantes en el estudio tras haberles explicado todos los detalles del mismo.

Todos los cuestionarios realizados por casos y controles se etiquetaron con un código para garantizar la ética de estudio. Esta identificación es la única disponible en la base de datos, de tal forma que no existe conexión entre el código identificativo y los casos y controles.

6. Resultados

6.1. Datos demográficos y características clínicas

Los registros fueron recogidos entre enero de 2014 y mayo de 2017. La muestra consta de un total de 532 registros, 266 casos y 266 controles, emparejados por sexo y edad, por lo que no existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto a estas variables entre los dos grupos. La edad media de los casos es de $69,9 \pm 14,1$ años y la de los controles de $69,7 \pm 14,5$ años ($p=0,717$); presentando una edad superior a 65 años 350 (65,8%) pacientes del total de la muestra. Un 57,1% de casos y controles son hombres, un 42,9% mujeres ($p=1,000$).

Todos los casos presentaban síntomas al ingreso. El síntoma más frecuente, presente en un 45,5% de los casos, fue rectorragia, tal y como queda reflejado en la *tabla 1*.

El síntoma más frecuente en el caso de la HDA fue melenas, presentado en 67 (69,8%) de estos pacientes; mientras que la rectorragia fue el síntoma más frecuente entre los pacientes con HDB, presentado en 113 (69,8%) de ellos.

Tabla 1. Síntomas al ingreso de los casos

Síntoma	Total n=266, n (%)	HDA n=96, n (%)	HDB n=162, n (%)
Rectorragia	121 (45,5)	6 (6,2)	113 (69,8)
Melenas	109 (41,0)	67 (69,8)	38 (23,5)
Astenia	92 (34,6)	42 (43,8)	46 (28,4)
Sudoración	62 (23,3)	32 (33,3)	27 (16,7)
Hematoquezia	60 (22,6)	6 (6,2)	53 (32,7)
Dolor epigástrico	62 (23,3)	27 (28,1)	34 (21,0)
Síncope	49 (18,4)	29 (30,2)	19 (11,7)
Hematemesis	33 (12,4)	28 (29,2)	5 (3,1)
Vómitos en "posos de café"	19 (7,1)	14 (14,6)	4 (2,5)
Otros	26 (9,8)	4 (4,2)	22 (13,6)

También se analizó la prevalencia de antecedentes previos de patología digestiva alta y baja, patología cardiovascular y patología reumatológica crónica.

El 35,7% de los casos y el 41,4% de los controles presentaban antecedentes de patología del tracto digestivo superior, no encontrándose diferencias entre ambos grupos ($p=0,212$). El antecedente más frecuente entre los casos fue reflujo gastroesofágico, presentándose en un 8,6% de ellos y en un 25,6% en el grupo

control, encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p < 0,001$), tal y como se observa en la *tabla 2*. También se encontraron diferencias entre los dos grupos en antecedentes de úlcera gástrica y dispepsia.

En cuanto a los antecedentes de patología digestiva baja, la prevalencia fue del 12,0% en el grupo control y del 31,6% en los casos, encontrándose diferencias entre ambos grupos ($p < 0,001$). En la *tabla 3*, se puede observar que se encontraron diferencias entre los dos grupos en antecedentes de diverticulosis, angiodisplasia, hemorragia digestiva baja y perforación, siendo para todas las variables superior en casos que en controles.

Tabla 2. Antecedentes de tracto digestivo superior

Variable	Casos n=266, n (%)	Controles n=266, n (%)	p valor ⁺
Úlcera gástrica	21 (7,9)	8 (3,0)	0,020
Úlcera duodenal	17 (6,4)	8 (3,0)	0,099
Úlcera gastroduodenal	5 (1,9)	2 (0,8)	0,450
Úlcera complicada	8 (3,0)	3 (1,1)	0,192
Perforación	3 (1,1)	0 (0,0)	0,221
Obstrucción	1 (0,4)	1 (0,4)	1,000
Hemorragia digestiva alta	13 (4,9)	5 (1,9)	0,159
Esofagitis	6 (2,3)	1 (0,4)	0,123
Reflujo gastroesofágico	23 (8,6)	68 (25,6)	<0,001
Dispepsia	14 (5,3)	40 (15,0)	<0,001
Pancreatitis	12 (4,5)	7 (2,6)	0,350
Otros	25 (9,4)	15 (5,6)	0,103

*Test Chi-Cuadrado

Tabla 3. Antecedentes de tracto digestivo inferior

Variable	Casos n=266, n (%)	Controles n=266, n (%)	p valor ⁺
Diverticulosis	38 (14,3)	12 (4,5)	<0,001
Diverticulitis	7 (2,6)	4 (1,5)	0,545
Enfermedad inflamatoria intestinal	10 (3,8)	4 (1,5)	0,174
Colitis isquémica	5 (1,9)	0 (0,0)	0,061
Angiodisplasia	8 (3,0)	1 (0,4)	0,037
Úlcera intestino delgado	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Úlcera intestino grueso	1 (0,4)	0 (0,0)	1,000
Obstrucción intestinal baja	3 (1,1)	3 (1,1)	1,000
Hemorragia digestiva baja	19 (7,1)	6 (2,3)	0,012
Perforación	6 (2,3)	0 (0,0)	0,030
Otros	22 (8,3)	13 (4,9)	0,161

*Test Chi-Cuadrado

La prevalencia de patología cardiovascular en los casos fue del 75,6% y del 73,3% en los controles ($p=0,619$), recogiendo la distribución por patologías en la *tabla 4*. En las variables infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular, arritmia e HTA se encontraron valores significativamente superiores en casos que en controles.

En la *tabla 5* se observa que la prevalencia de patología reumatológica crónica en los casos fue del 32,0% y en los controles del 41,7%, observándose diferencias significativas ($p=0,025$). En la variable artrosis se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos ($p=0,009$), con una prevalencia del 26,3% en el grupo de los casos y 37,2% en el de los controles.

Tabla 4. Antecedentes cardiovasculares

Variable	Casos n=266, n (%)	Controles n=266, n (%)	p valor*
Angina	22 (8,3)	11 (4,1)	0,071
Infarto de miocardio	33 (12,4)	17 (6,4)	0,025
Insuficiencia cardíaca	28 (10,5)	14 (5,3)	0,036
Accidente cerebrovascular	37 (13,9)	13 (4,9)	0,001
Enfermedad vascular periférica	22 (8,3)	25 (9,4)	0,760
Arritmia	73 (27,4)	30 (11,3)	<0,001
Hipertensión arterial	158 (59,4)	134 (50,4)	0,045
Dislipemia	96 (36,1)	102 (38,3)	0,654
Disfunción ventrículo izquierdo	13 (4,3)	6 (2,3)	0,159
Otros	20 (7,5)	17 (6,4)	0,734

*Test Chi-Cuadrado

Tabla 5. Antecedentes de patología reumatológica crónica

Variable	Casos n=266, n (%)	Controles n=266, n (%)	p valor*
Artrosis	70 (26,3)	99 (37,2)	0,009
Artritis reumatoide	4 (1,5)	4 (1,5)	1,000
Otros	10 (3,8)	9 (3,4)	1,000

*Test Chi-Cuadrado

Se incluyeron 266 casos de hemorragia digestiva, de los cuales 96 (36,1%) se originaron en el tracto digestivo alto y 162 (60,9%) en el tracto digestivo bajo. En 8 casos (3,0%) no pudo detectarse el origen de la hemorragia (origen inespecífico). El

53,1% de los pacientes que presentaron HDA y el 74,1% de los que presentaron HDB eran mayores de 65 años ($p=0,001$).

La úlcera gástrica fue la causa más frecuente de HDA, encontrándose en 40 casos (41,7%); mientras que las lesiones diverticulares fueron la principal causa de HDB, siendo responsables de 33 eventos hemorrágicos (20,4%). En la *tabla 6* se reflejan las distintas lesiones causantes de hemorragia digestiva según su localización.

Tabla 6. Causas de HDA y HDB

n (%)		
Casos HDA n=96	Úlcera gástrica	40 (41,7)
	Úlcera duodenal	31(32,3)
	Lesión aguda de la mucosa gastroduodenal	9(9,4)
	Otra causa	16(16,7)
Casos HDB n=162	Lesiones diverticulares	33(20,4)
	Lesiones vasculares	20(12,3)
	Lesiones erosivas	16(9,9)
	Hemorroides u origen anal (caída del Ht > 2g/dL)	30(18,5)
	Colitis isquémica	15(9,3)
	Colitis inflamatoria	16(9,9)
	Sin especificar	12(7,4)
	Otra causa (colon)	20 (12,3)

Como podemos observar en la *tabla 7*, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para ninguno de los hábitos tóxicos estudiados. El porcentaje de fumadores activos en el grupo de los casos fue 14,7% y en el grupo control 13,9% ($p=0,901$).

Tabla 7. Hábitos tóxicos

Variable	Casos n=266, n (%)	Controles n=266, n (%)	p valor*
Tabaco	39 (14,7)	37 (13,9)	0,901
Consumo de alcohol	79 (29,7)	91 (34,2)	0,306
Consumo moderado de alcohol (≥ 4 vasos)	15 (5,6)	10 (3,8)	0,413

*Test Chi-Cuadrado

En la *tabla 8* se recogen las frecuencias y OR de factores clínicos normalmente asociados a un incremento del riesgo de hemorragia digestiva, tanto alta como baja.

Tabla 8. Factores clínicos de riesgo asociados a hemorragia digestiva

Variable	Casos n=266, n (%)	Controles n=266, n (%)	p valor*	OR crudo (IC 95%)
Antecedentes GI altos	95 (35,7)	110 (41,4)	0,212	0,788 (0,555-1,118)
Antecedentes GI bajos	84 (31,6)	32 (12,0)	<0,001	3,375 (2,150-5,298)
Dispepsia	14 (5,3)	40 (15,0)	<0,001	0,314 (0,166-0,592)
Tabaco	39 (14,7)	37 (13,9)	0,901	1,063 (0,654-1,728)
Alcohol (moderado)	15 (5,6)	10 (3,8)	0,413	1,530 (0,675-3,470)

*Test Chi-Cuadrado; GI: gastrointestinal

6.2. Consumo reciente de fármacos

El 19,9% de los casos había consumido AINEs recientemente y se hallaron diferencias estadísticamente significativas al compararse con el grupo control, en el que un 12,8% lo había hecho ($p=0,034$). En los casos que manifestaron HDA el porcentaje fue 31,3% frente al 10,4% en el grupo control (OR 3,909; IC 95%, 1,784 – 8,564); mientras que el consumo de AINEs en los casos que presentaron HDB fue 13,6% frente al 13,6% del grupo control (OR 1,000; IC 95%, 0,530 – 1,888).

En lo referente al consumo reciente de AAS a dosis bajas (≤ 300 mg), un 24,8% de los casos y un 15,8% de los controles referían un consumo reciente; encontrándose diferencias entre ambos grupos ($p=0,013$). Las diferencias no fueron significativas para HDA pero sí para HDB. El consumo de AAS es de un 19,8% en el grupo de casos frente al 16,7% del grupo control para HDA (OR 1,234; IC 95%, 0,592 – 2,573), y 27,2% en los casos y 15,4% en los controles (OR 2,043; IC 95%, 1,180 – 3,539) para HDB.

La prevalencia de consumo de otros AP fue del 10,5% en los casos y 3,4% en los controles, objetivándose diferencias significativas entre ambos grupos ($p=0,002$). Según la localización, se hallaron diferencias significativas para HDB, siendo la prevalencia 11,7% en los casos y 3,7% en el grupo control (OR 3,455; IC 95% 1,342 – 8,892).

La prevalencia del consumo reciente de ACOs fue de 98 (18,4%) en el total de registros analizados; 72 (27,1%) casos y 26 (9,8%) controles, encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p<0,001$). Se estudió

la prevalencia del tratamiento con ACOs clásicos y NACOs, quedando reflejadas en la *Tabla 8*. En función de la localización de la hemorragia, se encontraron diferencias entre ambos grupos para HDB ($p<0,001$): 31,5% de los casos y 11,7% de los controles (OR 3,458; IC 95%, 1,932 – 6,190); y para HDA ($p=0,030$): 18,8% de los casos y 7,3% de los controles (OR 2,934; IC 95%, 1,164 – 7,395).

Tabla 9. Prevalencia de tratamiento con ACOs clásicos y NACOs

Variable	Casos n=266, n (%)	Controles n=266, n (%)	p valor*
Acenocumarol	54 (20,3)	15 (5,6)	<0,001
Warfarina	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Rivaroxaban (Xarelto)	5 (1,9)	5 (1,9)	1,000
Dabigatran (Pradaxa)	6 (2,3)	3 (1,1)	0,504
Apixaban (Eliquis)	4 (1,5)	3 (1,1)	1,000
Otros ACO	5 (1,9)	0 (0,0)	0,061

*Test Chi-Cuadrado

Un 57,1% de los casos había consumido IBPs recientemente frente a un 39,1% de los controles, observándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p<0,001$). Según localización del sangrado, un 36,5% de los casos de HDA y un 35,4% de los controles asociados referían consumo reciente de IBPs (OR 1,046; IC 95%, 0,580 – 1,887); mientras que en relación a la HDB un 70,4% había consumido IBPs recientemente frente a un 40,7% en el grupo control (OR 3,455; IC 95%, 2,180 – 5,474).

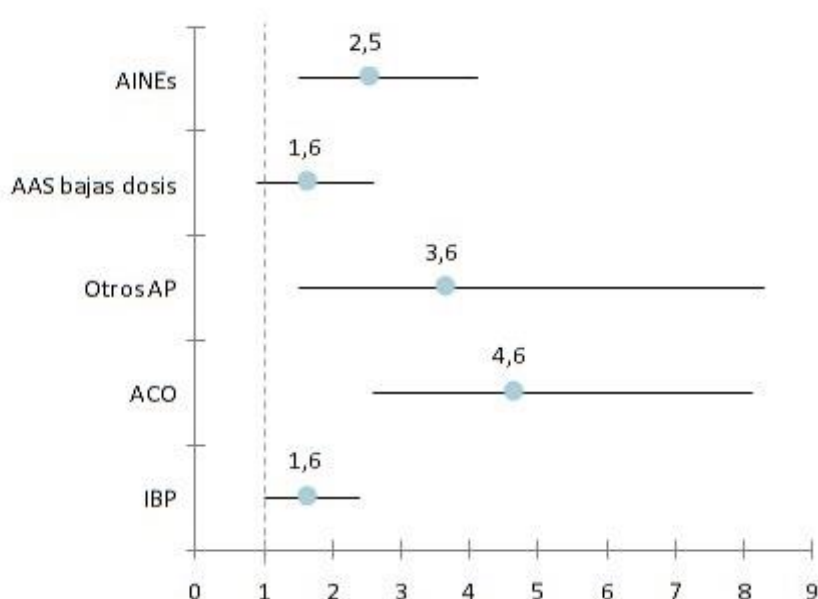
La *tabla 10* resume la frecuencia y OR del consumo reciente de fármacos en los dos grupos estudiados. Los valores se mantienen de forma estadísticamente significativa al ajustar los OR por las variables relevantes en el estudio, como muestra el *Gráfico 1*; siendo AINEs (OR 2,486; IC 95% 1,493-4,141), AAS (OR 1,550; IC 95% 0,928-2,590), ACOs (OR 4,611; IC 95% 2,621-8,112), otros AP (OR 3,576; IC 95% 1,536 – 8,326). IBP (OR 1,582; IC95%, 1,030 -2,429).

Las *tablas 11 y 12* resumen la frecuencia y OR del consumo reciente de fármacos en ambos grupos, esta vez en función de la localización de la hemorragia (HDA o HDB).

Tabla 10. Frecuencia de consumo reciente de fármacos, OR crudo e ICs 95%

Variable	Casos n=266, n (%)	Controles n=266, n(%)	p valor*	OR crudo (IC 95%)
AINEs	53 (19,9)	34 (12,8)	0,034	1,698 (1,062-2,714)
AAS bajas dosis	66 (24,8)	42 (15,8)	0,013	1,760 (1,143-2,709)
Otros AP	28 (10,5)	9 (3,4)	0,002	3,359 (1,553-7,266)
ACO	72 (27,1)	26 (9,8)	<0,001	3,426 (2,106-5,574)
IBP	152 (57,1)	104 (39,1)	<0,001	2,077 (1,470-2,935)

*Test Chi-Cuadrado

**Gráfico 1.** Riesgo ajustado por sexo, edad, antecedentes gastrointestinales, tabaco, alcohol, consumo de AINEs, AAS, AP o ACOs**Tabla 11.** Frecuencia de consumo reciente de fármacos, OR crudo e ICs 95% para HDA

Variable	Casos n=96, n (%)	Controles n=96, n(%)	p valor*	OR crudo (IC 95%)
AINEs	30 (31,3)	10 (10,4)	0,001	3,909 (1,748-8,564)
AAS bajas dosis	19 (19,8)	16 (16,7)	0,709	1,234 (0,592-2,573)
Otros AP	8 (8,3)	2 (2,1)	0,100	4,273 (0,883-20,672)
ACO	18 (18,8)	7 (7,3)	0,030	2,934 (1,164-7,395)
IBP	35 (36,5)	34 (35,4)	1,000	1,046 (0,580-1,887)

*Test Chi-Cuadrado

Tabla 12. Frecuencia de consumo reciente de fármacos, OR crudo e ICs 95% para HDB

Variable	Casos n=162, n (%)	Controles n=162, n(%)	p valor*	OR crudo (IC 95%)
AINEs	22 (13,6)	22 (13,6)	1,000	1,000 (0,530-1,888)
AAS bajas dosis	44 (27,2)	25 (15,4)	0,014	2,043 (1,180-3,539)
Otros AP	19 (11,7)	6 (3,7)	0,011	3,455 (1,342-8,892)
ACO	51 (31,5)	19 (11,7)	<0,001	3,458 (1,932-6,190)
IBP	114 (70,4)	66 (40,7)	<0,001	3,455 (2,180-5,474)

*Test Chi-Cuadrado

En el estudio del consumo reciente de combinaciones de los fármacos anteriores, 41,7% casos y 27,1% controles habían consumido AAS a bajas dosis y AINEs; 45,9% casos y 24,4% controles habían consumido AAS a bajas dosis y ACOs y; 43,6% casos y 22,2% controles habían consumido AINEs y ACOs.

Igualmente, como se refleja en la *tabla 13*, se estudió el OR para consumo reciente de los grupos farmacológicos estudiados, con las combinaciones anteriormente mencionadas. Los valores se mantienen al ajustar las OR por las variables relevantes en el estudio; la combinación de cualquiera de los grupos farmacológicos a estudio aumenta en dos veces o más el riesgo de hemorragia digestiva, como muestra el gráfico 2.

Tabla 13. Frecuencia, OR crudo e IC 95% de consumo reciente de uno u otro de los grupos de fármacos estudiados

Variable	Casos n=266, n (%)	Controles n=266, n(%)	OR crudo (IC 95%)
AINEs o ACOs	116 (43,6)	59 (22,2)	2,713 (1,860-3,957)
AINEs o AAS	111 (41,7)	72 (27,1)	1,930 (1,341-2,777)
AAS o ACOs	122 (45,9)	65 (24,4)	2,620 (1,811-3,790)

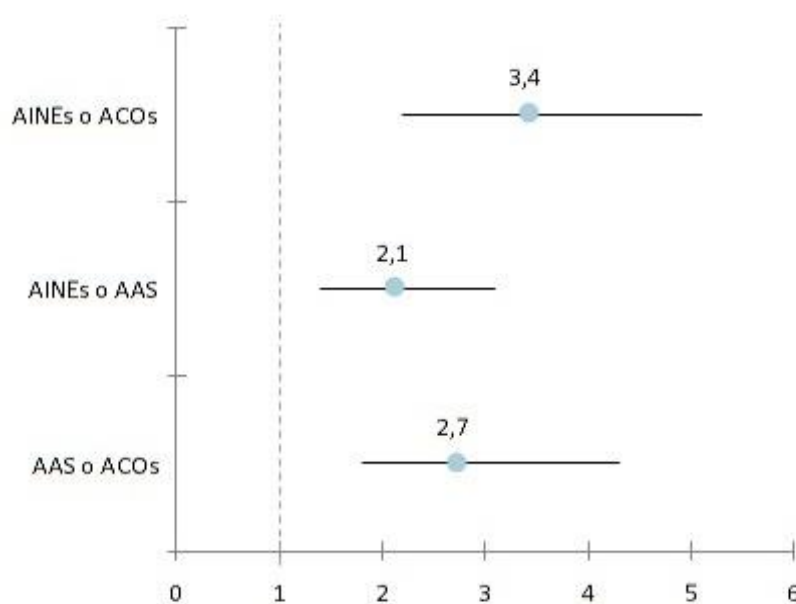


Gráfico 2. Riesgo ajustado por sexo, edad, antecedentes gastrointestinales, tabaco, alcohol, AINEs, AAS, AP o ACOs

6.3. Consumo de AINEs OTC

Sobre los 532 registros de la base de datos, se recogieron datos sobre el consumo con o sin prescripción médica de 304 registros (57,1%), de los cuales 152 fueron casos y 152 controles. De estos un 16,4% (50/304) había consumido AINEs de forma reciente. De los que consumieron AINEs de forma reciente, un 34,0% realizó consumo OTC (17/50), siendo un 37,0% en los casos (10/27) y un 30,4% en los controles (7/23). La diferencia no es estadísticamente significativa ($p=0,767$).

Con respecto a aquellos que tomaron AINEs OTC, en un 17,8% de los casos (27/152) y un 15,1% de los controles (23/152) se clasificó como consumo reciente, no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,643$).

7. Discusión

Los AINEs, los AP y los ACOs son una causa conocida de hemorragia digestiva. Tradicionalmente, su uso estaba asociado a un mayor riesgo de HDA respecto de HDB. Sin embargo, en los últimos años, la combinación de estos fármacos con un IBP u otro antisecretores, ha conducido a un aumento de los casos de HDB. En este estudio hemos comparado el riesgo de sangrado gastrointestinal alto y bajo ligada a estas terapéuticas en dos grupos de características similares.

Nuestro estudio refleja que el uso reciente de AINEs se asocia a un aumento del riesgo de sangrado gastrointestinal a nivel alto, lo que está en concordancia con resultados de estudios anteriores^{4,9}. Aunque la introducción de la terapia combinada con IBPs (el gold estándar para la prevención de úlceras pépticas ligadas a esta terapéutica) y la utilización de inhibidores selectivos de la COX-2 han demostrado disminuir el riesgo de aparición de lesiones a este nivel^{7,42}, un porcentaje importante de pacientes con factores de riesgo para el sangrado todavía no reciben gastroprotección⁷. Además, el número de pacientes en nuestro estudio que tomaba AINEs distintos al ibuprofeno fue limitado (datos no mostrados), lo que también podría justificar los resultados.

El riesgo de HDA ligada al consumo de AAS no fue estadísticamente significativo, pero sí el de HDB. Estos resultados contrastan con los que habíamos obtenido hasta ahora, en los que el riesgo de HDA y de HDB eran equiparables⁴ y con los de otros autores, en los que el AAS aumentaba principalmente el riesgo de HDA^{5,13}. En un estudio de casos y controles Nagata et al.¹⁰ describieron que el uso de AAS en monoterapia no se asociaba de manera estadísticamente significativa a un aumento de riesgo de HDB, pero sí cuando se combinaba con AINEs y otros AP. En nuestro estudio, una gran proporción de pacientes consumidores de AAS lo hacía en combinación bien con AINEs o con ACOs. Además, uno de los mecanismos por los que el AAS produce hemorragia digestiva es mediante la inducción del sangrado de lesiones preexistentes por su efecto antiagregante plaquetario^{13,17,18}. Así, su uso regular se ha vinculado a un aumento del riesgo de HDB por enfermedad diverticular¹⁰, que fue la principal causa de hemorragia a este nivel en nuestro estudio.

El uso de AP distintos del AAS también se asoció a mayor riesgo de sangrado en nuestro estudio, siendo estadísticamente significativo para la HDB. Al igual que en el caso del AAS, su uso en combinación con AINEs o AAS se ha vinculado a un incremento del riesgo de hemorragia a este nivel, pero no su utilización en monoterapia o su administración concomitante con un IBP^{10,43}.

El uso de ACOs fue el principal factor de riesgo para la aparición de sangrado y su consumo se asoció a un mayor riesgo tanto de HDA como de HDB, siendo más importante para el sangrado a nivel del tracto digestivo bajo. El ensayo ROCKET AF en 2014²⁶, que comparaba los efectos adversos de la warfarina frente al rivaroxaban, demostró un mayor riesgo de sangrado digestivo alto frente a bajo asociado a estos dos fármacos. Nuestros resultados, que en 2015 también asociaban mayor riesgo de HDA que de HDB al uso de ACOs⁴, reflejan el cambio que se ha venido documentando en los últimos años de aumento del número de hospitalizaciones debido a la HDB⁴⁴. Una posible explicación es que el uso de ACOs, fármacos usados cada vez con mayor frecuencia, está muy relacionado con el sangrado por enfermedad diverticular y angiodisplasia⁴⁴, que fueron dos de las causas más importantes de HDB entre nuestros pacientes. No obstante, cabe destacar que estos resultados están basados principalmente en el uso de acenocumarol, ya que el limitado número de pacientes en tratamiento con NACOs hace que los resultados referidos a estos deban interpretarse con precaución.

Como ya se ha mencionado, la terapia concomitante de AINEs, AAS, AP y ACOs con IBPs también se ha postulado como una causa de que el número de hospitalizaciones por HDA esté disminuyendo^{8,9,42,44}, ya que estos últimos reducen el riesgo de lesiones en la mucosa gastroduodenal⁴. Nuestros resultados no demuestran que los IBPs disminuyan el riesgo de HDA, pero sí demuestran un aumento del riesgo de HDB en los pacientes que los toman. Esto puede interpretarse como un sesgo de confusión por indicación o por comorbilidad, pero también existen estudios que han vinculado la utilización de IBPs y otros antisecretores al daño de la mucosa del intestino distal observado en pacientes tratados con AINEs^{45,46}. Aunque en estudios experimentales en animales este daño se debería a la alteración de la microbiota intestinal, el mecanismo en humanos todavía no se conoce y hacen falta más estudios que lo investiguen.

Una novedad de nuestro estudio es el haber tenido en cuenta la toma de fármacos sin prescripción médica. La hipótesis de la que partimos era que el consumo de AINEs OTC podría aumentar el riesgo de sangrado, pensando en personas con riesgo incrementado de hemorragia en los que los antiinflamatorios OTC no serían seguros o que se beneficiarían de la terapia combinada con IBPs, la cual no realizarían al no consultar la opinión de un facultativo. Nuestros resultados indican que no existe relación estadísticamente significativa entre el consumo OTC y el riesgo de hemorragia. Esto podría deberse a que los AINEs sin prescripción se emplean durante un período de tiempo más breve, siendo la media de utilización de los mismos en distintos países europeos de $2,2 \pm 4,4$ días^{7,29}. Sin embargo, hace falta un mayor número de registros en el que se contemple esta variable para confirmar los resultados.

Nuestro estudio presenta fortalezas y limitaciones. Entre las fortalezas se encuentra que se tuvieron en cuenta los fármacos OTC y se recogieron los principales factores que pueden influir en la incidencia de sangrado gastrointestinal. Se investigaron todos los casos consecutivos de hemorragia digestiva que ingresaron en estos dos hospitales, de forma que los datos obtenidos para la HDA y HDB se extrajeron de la misma cohorte y son comparables.

Entre las limitaciones, el diseño del estudio, basado en la recolección de información mediante una encuesta, pudo introducir un sesgo de memoria de los participantes en lo que se refiere a los fármacos consumidos, dosis y tiempo desde la última toma. En los casos, este sesgo se minimizó mediante la revisión de su historia clínica y la información aportada por sus familiares. Sin embargo, no pudo ser así en el caso de los controles y los medicamentos OTC. Por otro lado, como ya se ha mencionado, el tamaño muestral limitado no permitió obtener resultados fiables sobre fármacos usados de forma menos frecuente, como los AINEs al margen del ibuprofeno o los NACOs. Por último, la recolección de los datos por varios entrevistadores pudo introducir un sesgo del entrevistador en aspectos como los antecedentes de dispepsia o de reflujo gastroesofágico, al tratarse de síntomas más subjetivos.

8. Conclusiones

1. El número de pacientes hospitalizados por HDB de origen no varicoso o tumoral es mayor que el de hospitalizados por HDA.
2. Existe riesgo de hemorragia digestiva tanto alta como baja ligada a la toma de AINEs, ACOs, AAS y otros AP. Este riesgo es mayor para HDB en el caso de los ACOs, AAS y AP; es mayor para HDA en el caso de los AINEs.
3. El riesgo global de hemorragia digestiva es mayor con la toma de ACOs, seguida en orden de frecuencia por la de los AP, AINEs y AAS a dosis bajas.
4. La toma de IBPs aumenta el riesgo de aparición de HDB.
5. La principal causa de HDA es la úlcera gástrica. La principal causa de HDB es la enfermedad diverticular.
6. Tener antecedentes de enfermedad gastrointestinal baja se asocia a un mayor riesgo de presentar una HDB.
7. El consumo de AINEs sin prescripción médica no se ha asociado a un aumento de riesgo de presentar una hemorragia digestiva.

9. Bibliografía

1. García Rodríguez LA, Hernández-Díaz S. Risk of uncomplicated peptic ulcer among users of aspirin and nonaspirin nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Am J Epidemiol*. 2004; 159: 23-31.
2. Lanas A, García-Rodríguez LA, Arroyo MT, Gomollón F, Feu F, González-Pérez A, et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal antiinflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut*. 2006; 55: 1731-1738.
3. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014; 383(9921): 955-962.
4. Lanas A, Carrera P, Arguedas Y, García S, Bujanda L, Calvet X, et al. Risk of upper and lower gastrointestinal bleeding in patients taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, or anticoagulants. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015; 13(5): 906-912.
5. García Rodríguez LA, Martín-Pérez M, Hennekens CH, Rothwell PM, Lanas A. Bleeding risk with long-term low-dose aspirin: a systematic review of observational studies. *PLoS One*. 2016; 11(8).
6. Chan FKL, Ching JYL, Tse YK, Lam K, Wong GLH, Ng SC, et al. Gastrointestinal safety of celecoxib versus naproxen in patients with cardiothrombotic diseases and arthritis after upper gastrointestinal bleeding (CONCERN): an industry-independent, double-blind, double-dummy, randomised trial. *Lancet* [Internet]. 2017 [citado 27 abr 2017]. Disponible en: [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(17\)30981-9/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(17)30981-9/fulltext)
7. Bakhriansyah M, Souverein PC, Boer A, Klungel OH. Gastrointestinal toxicity among patients taking selective COX-2 inhibitors or conventional NSAIDs, alone or combined with proton pump inhibitors: a case-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* [Internet]. 2017 [citado 27 abr 2017]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pds.4183/abstract;jsessionid=D7176DC4AD25A3ADD2036A620FBB6C15.f03t01>
8. Lanas A, Chan FKL. Peptic ulcer disease. *Lancet* [Internet]. 2017 [citado 25 abr 2017]. Disponible en: [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(16\)32404-7/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(16)32404-7/fulltext)

9. Marcén B, Sostres C, Lanas A. AINE y riesgo digestivo. *Aten Primaria*. 2016; 48(2): 73-76.
10. Nagata N, Niikura R, Aoki T, Shimbo T, Kishida Y, Sekine K, et al. Lower GI bleeding risk of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and antiplatelet drug use alone and the effect of combined therapy. *Gastrointest Endosc*. 2014; 80(6): 1124-1131.
11. Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, Lüscher TF, Libby P, Husni ME, et al. Cardiovascular safety of celecoxib, naproxen, or ibuprofen for arthritis. *N Engl J Med*. 2016; 375(26): 2519-2529.
12. Coxib and traditional NSAID trialists' (CNT) collaboration, Bhala N, Emberson J, Merhi A, Abramson S, Arber N, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2013; 382(9894): 769-779.
13. Iwamoto J, Saito Y, Honda A, Matsuzaki Y. Clinical features of gastroduodenal injury associated with long-term low-dose aspirin therapy. *World J Gastroenterol*. 2013; 19(11): 1673-1682.
14. Moore A, Makinson G, Li C. Patient-level pooled analysis of adjudicated gastrointestinal outcomes in celecoxib clinical trials: meta-analysis of 51,000 patients enrolled in 52 randomized trials. *Arthritis Res Ther*. 2013; 15(1): R6.
15. Vane JR, Botting RM. The mechanism of action of aspirin. *Thromb res*. 2003; 110(5-6): 255-258.
16. Myat A, Tantry US, Kubica J, Gurbel PA. Current controversies in the use of aspirin and ticagrelor for the treatment of thrombotic events. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2016; 14(12): 1361-1370.
17. Cryer B, Feldman M. Effects of very low dose daily, long-term aspirin therapy on gastric, duodenal, and rectal prostaglandin levels and on mucosal injury in healthy humans. *Gastroenterology*. 1999; 117(1): 17-25.
18. Lavie CJ, Howden CW, Scheiman J, Tursi J. Upper gastrointestinal toxicity associated with long-term aspirin therapy: consequences and prevention. *Curr Probl Cardiol*. 2017; 42(5): 146-164.
19. Kelly JP, Kaufman DW, Jurgelon JM, Sheehan J, Koff RS, Shapiro S. *Lancet*. 1996; 348(9039): 1413-1416.
20. Shah R, Rashid A, Hwang I, Fan TM, Khouzam RN, Reed GL. Meta-analysis of the relative efficacy and safety of oral P2Y12 inhibitors in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* [Internet]. 2017 [citado 27 abr 2017]. Disponible en: [http://www.ajconline.org/article/S0002-9149\(17\)30294-1/fulltext](http://www.ajconline.org/article/S0002-9149(17)30294-1/fulltext)

21. Álvarez-Sabín J, Quintana M, Santamarina E, Maisterra O. Triflusal and aspirin in the secondary prevention of atherothrombotic ischemic stroke: a very long-term follow-up. *Cerebrovasc Dis* 2014; 37(3): 181-187.
22. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016; 37(38): 2893-2962.
23. Cangemi DJ, Krill T, Weideman R, Cipher DJ, Spechler SJ, Feagins LA. A comparison of the rate of gastrointestinal bleeding in patients taking non-vitamin K antagonist oral anticoagulants or warfarin. *Am J Gastroenterol*. 2017; 112(5): 734-739.
24. Cheung K, Leung WK. Gastrointestinal bleeding in patients on novel oral anticoagulants: risk, prevention and management. *World J Gastroenterol*. 2017; 23(11): 1954-1963.
25. Burr N, Lummis K, Sood R, Kane JS, Corp A, Subramanian V. Risk of gastrointestinal bleeding with direct oral anticoagulants: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017; 2(2): 85-93.
26. Piccini JP, Garg J, Patel MR, Lokhnygina Y, Goodman SG, Becker RC, et al. Management of major bleeding events in patients treated with rivaroxaban vs. warfarin: results from the ROCKET AF trial. *Eur Heart J*. 2014; 35(28): 1873-1880.
27. Holster L, Valkhoff VE, Kuipers EJ, Tjwa ETTL. New oral anticoagulants increase risk for gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2013; 145(1): 105-112.
28. Li X, Deitelzweig S, Keshishian A, Hamilton M, Horblyuk R, Gupta K, et al. Effectiveness and safety of apixaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation patients in “real-world” clinical practice. A propensity-matched analysis of 76,940 patients. *Thromb Haemost* [Internet]. 2017 [citado 28 abr 2017]. Disponible en: <https://th.schattauer.de/en/contents/archive/issue/special/manuscript/27333.html>
29. McCarthy DM. Nonprescription analgesic anti-inflammatory drugs: efficacy and safety. En: Lanos A, editor. *NSAIDs and aspirin*. 1a ed. Suiza: Springer; 2016. p. 123-131.
30. Narum S, Westergren T, Klemp M. Corticosteroids and risk of gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2014; 4(5).
31. Feldman M. NSAIDs (including aspirin): pathogenesis of gastroduodenal

- toxicity. [Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 2016 [actualizado 10 ago 2016; citado 1 may 2017]. Disponible en: <http://www.uptodate.com>
32. Turner MS, May DB, Arthur RR, Xiong GL. Clinical impact of selective serotonin reuptake inhibitors therapy with bleeding risks. *J Intern Med*. 2007; 261(3): 205-213.
 33. Leest HT, Steen KS, Lems WF, Bijlsma JW, Van de Laar MA, Huisman AM, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* does not reduce the incidence of gastroduodenal ulcers in patients on long-term NSAID treatment: double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Helicobacter*. 2007; 12(5): 477-485.
 34. Vakil NB. Epidemiology and etiology of peptic ulcer disease. [Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 2014 [actualizado 22 abr 2014; citado 1 may 2017]. Disponible en: www.uptodate.com
 35. Glishtein H, Kluger Y, Khoury A, Issa N, Khoury W. Massive and recurrent diverticular hemorrhage, risk factors and treatment. *Int J Surg*. 2016; 33: 136-139.
 36. Strate L. Etiology of lower gastrointestinal bleeding in adults. [Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 2015 [actualizado 14 jul 2015; citado 1 may 2017]. Disponible en: www.uptodate.com
 37. Cagir B, Chico GF, Cirincione E, Manas KJ. Lower gastrointestinal bleeding. [Internet]. Medscape; 2016 [actualizado 29 mar 2016; citado 1 may 2017]. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com>
 38. Qayed E, Dagar G, Nanchal RS. Lower Gastrointestinal Hemorrhage. *Crit Care Clin*. 2016; 32(2): 241-254.
 39. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, Mackenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987; 40(5): 373-83.
 40. Forrest JA, Finlayson ND, Shearman DJ. Endoscopy in gastrointestinal bleeding. *Lancet*. 1974; 2(7877): 394-397.
 41. Rockall TA, Logan RF, Devlin HB, Northfield TC. Risk assessment after acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Gut*. 1996; 38(3): 316-321.
 42. Lanas A. We are using too many PPIs, and we need to stop: a European perspective. *Am J Gastroenterol*. 2016; 111(8): 1085-1086.
 43. Nagata N, Niikura R, Aoki T, Sakurai T, Moriyasu S, Shimbo T, et al. Effect of proton-pump inhibitors on the risk of lower gastrointestinal bleeding associated with NSAIDs, aspirin, clopidogrel, and warfarin. *J Gastroenterol*. 2015; 50(11): 1079-1086.

44. Lanas A, García-Rodríguez LA, Polo-Tomás M, Ponce M, Quintero E, Perez-Aisa MA, et al. The changing face of hospitalisation due to gastrointestinal bleeding and perforation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011; 33(5): 585-591.
45. Syer SD, Blackler RW, Martin R, Palma G, Rossi L, Verdu E, et al. NSAID enteropathy and bacteria: a complicated relationship. *J Gastroenterol.* 2015; 50(4): 387-393.
46. Chan FKL. Do proton pump inhibitors exacerbate nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced small-bowel enteropathy?. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14(6): 816-817.